

神経伝達物質グルタミン酸をシナプスから浄化するしくみに迫る

【概要】

この度、名古屋大学大学院理学研究科（松本邦弘研究科長）の木下 専教授と上田-石原奈津実講師を中心とする共同研究グループは、神経細胞（ニューロン）の活動に伴って大量に放出されるグルタミン酸（興奮性神経伝達物質）を周囲のグリア細胞が吸収・浄化する際、特定の蛋白質複合体がその効率化に寄与していることを発見しました。グルタミン酸浄化効率の低下は小脳では運動障害、大脳ではてんかんや統合失調症などの一因となるため、これらの疾患の病態解明や新たな診断法の開発につながる事が期待されます。

名古屋大学の研究グループを中心とする共同研究グループは、神経細胞（ニューロン）の活動に伴って細胞外に大量に放出されるグルタミン酸（興奮性神経伝達物質）をシナプス周囲のグリア細胞が効率よく吸収・浄化（クリアランス）するしくみの一端を明らかにしました。グルタミン酸クリアランスの障害は神経の過活動を引き起こし、小脳では運動障害、大脳ではてんかんや統合失調症などにつながるため、この発見は精神・神経疾患の病態解明に寄与します。また、グルタミン酸クリアランス機能の低下を鋭敏に検出する負荷試験の開発につながることも期待されます。

この研究成果は、名古屋大学大学院理学研究科木下 ^{まこと}専教授と上田 ^{あげ た}(石原)奈津実講師を中心とする研究グループが、文部科学省科学研究費補助金、包括型脳科学研究推進支援ネットワーク等からのサポートを受け、新潟大学大学院医学研究科崎村健司教授、北海道大学大学院医学研究科渡辺雅彦教授、広島大学大学院医学研究科橋本浩一教授、藤田保健衛生大学総合医科学研究所宮川剛教授、本学医学研究科貝淵弘三教授などの研究グループと行った共同研究によるもので、英国科学誌 **Nature Communications**（12月10日発行）に発表される予定です。

【研究の背景】

ヒトの脳は 900 億個もの神経細胞（ニューロン）がシナプス（接続装置）を通じて複数のニューロンと連絡する複雑なネットワークです。ニューロンの活動に応じてシナプスから放出される神経伝達物質は、後続のニューロンの活動を高める「興奮性」と、活動を抑える「抑制性」に大別され、最も重要な興奮性神経伝達物質がグルタミン酸（アミノ酸）です。シナプスから細胞外へと放出されたグルタミン酸は迅速に除去されますが、その効率が落ちるとグルタミン酸がシナプス周囲に残留し、ニューロンの興奮が長時間持続するために神経機能に支障をきたします。さらに、ニューロンの興奮が連鎖的に伝播して「てんかん」発作を引き起こしたり、細胞死を誘発するなど、病態をもたらす「有害」物質となります。

グリア細胞はニューロンとほぼ同数存在し、その過半数を占めるアストログリアは使用済みの神経伝達物質を吸収・代謝することで脳内環境を浄化し、恒常性を維持する役割を担っています。グリア細胞の表面にはナトリウムイオンや水素イオンとともにグルタミン酸を細胞内に取り込むトランスポーター（膜蛋白質）が存在し、グルタミン酸が絶えず放出されるシナプス周囲に集中しています。（グリア細胞内に回収されたグルタミン酸は無害なグルタミンに代謝されてニューロンに戻され、グルタミン酸へとリサイクルされます。）トランスポーターがシナプス周囲に集積することはグルタミン酸除去の効率化に寄与すると推測されますが、検証されたことはなく、そのしくみも不明でした。

【本研究の成果】

シナプスを包み込むグリア細胞の突起の中に CDC42EP4、セプチン、ミオシンなど 10 種類以上の蛋白質成分を含む複合体が存在し、トランスポーターをつなぎ留める足場ないし囲い込むフェンスとして機能することによって、トランスポーターをシナプス周囲に集積させていることを示しました。CDC42EP4 の役割は全く不明でしたが、この蛋白質を欠損させたマウスでは、トランスポーターがシナプス周囲から遠ざかり、グルタミン酸浄化効率が低下し、運動能力が低下したことから、小脳の運動制御機能に必須であることがわかりました。

小脳の神経回路は可塑性や予備能に富み、かなりの異常があっても代償・軽減されることが知られています。そこで、CDC42EP4 欠損マウスにトランスポーター阻害剤を投与したところ、正常なマウスには全く影響を与えない低容量にも過敏に反応して運動障害が著しく悪化しました。すなわち、代償作用によって隠されていたグルタミン酸浄化機能の障害が薬剤によって一時的に顕在化したといえます。ヒトの疾患においても、多様な原因によるグルタミン酸浄化機能の障害が潜在していると推測されるため、この手法を改良すれば、現在は見過ごされている脆弱性を早期・鋭敏に検出できる新たな負荷試験の開発につながる可能性があります。

【掲載論文のタイトル、掲載誌、著者名】

A CDC42EP4/septin-based perisynaptic glial scaffold facilitates glutamate clearance.

(シナプスを包囲するグリア突起内の CDC42EP4-セプチン複合体がグルタミン酸輸送体の足場となり、グルタミン酸クリアランスを促進する)

Nature Communications 6:10090. (2015.12.10 発行)

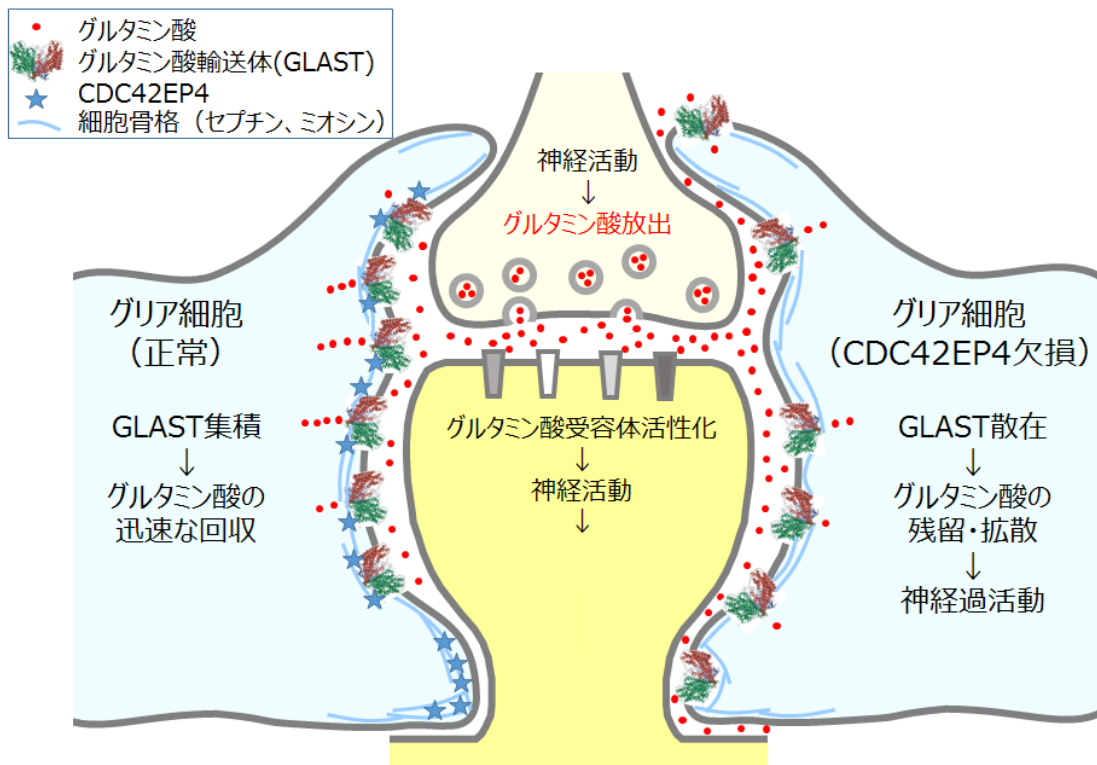
<http://www.nature.com/ncomms/index.html>

Ageta-Ishihara N, Yamazaki M, Konno K, Nakayama H, Abe M, Hashimoto K, Nishioka T, Kaibuchi K, Hattori S, Miyakawa T, Tanaka K, Huda F, Hirai H, Hashimoto K, Watanabe M, Sakimura K, Kinoshita M.

(上田-石原奈津実、山崎真弥、今野幸太郎、中山寿子、阿部 学、橋本謙二、西岡朋生、貝淵弘三、服部聡子、宮川 剛、田中 光一、Fathul Huda、平井宏和、橋本浩一、渡辺雅彦、崎村健司、木下 専 (責任著者))

説明図

グリア細胞によるシナプス間隙からのグルタミン酸の除去とその異常



【用語解説】

1. 細胞骨格：細胞形状の支持・変換、物質輸送などの基盤となる蛋白質重合体。
2. CDC42EP4：細胞形態制御シグナル伝達分子である低分子量 GTP 結合蛋白質 CDC42 の作用を媒介するエフェクター分子の 1 つ。一部の統合失調症患者の前頭前野における発現増加やセプチンとの相互作用が報告されている。
3. セプチン：線維状に重合して細胞骨格や足場となる GTP 結合蛋白質。細胞分裂、精子形成、神経突起伸長など多様な生命現象を支える。最も多く発現する神経系での生理機能には不明な点が多いが、統合失調症患者の前頭前野における発現増加、パーキンソン病などの神経変性疾患における異常凝集、*SEPT9* 優性変異による遺伝性末梢神経障害などが報告されている。

<http://bsd.neuroinf.jp/wiki/%E3%82%BB%E3%83%97%E3%83%81%E3%83%B3>

Datta D et al., Altered expression of CDC42 signaling pathway components in cortical layer 3 pyramidal cells in schizophrenia. **Biological Psychiatry** 78, 775-785, 2015.

Mujal AM, Gilden JK, Gérard A, Kinoshita M, Krummel MF. A septin requirement differentiates autonomous and contact-facilitated T cell proliferation. **Nature Immunology** *in press*

Ihara M, Yamasaki N, Hagiwara A, Tomimoto H, Kitano A, Tanigaki A, Hikawa E, Noda M, Takanashi M, Mori H, Hattori N, Miyakawa T, Kinoshita M. Sept4, a component of presynaptic scaffold and Lewy bodies, is required for the suppression of α -synuclein neurotoxicity. **Neuron** 53, 519-533, 2007.

Kuhlenbäumer G et al., Mutations in *SEPT9* cause hereditary neuralgic amyotrophy. **Nature Genetics** 37, 1044-1046, 2005.

Pennington K et al. Prominent synaptic and metabolic abnormalities revealed by proteomic analysis of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia and bipolar disorder. **Molecular Psychiatry** 13, 1102-1017, 2008.

Ageta-Ishihara N, Miyata T, Ohshima C, Watanabe M, Sato Y, Hamamura Y, Higashiyama T, Mazitschek R, Bito H, Kinoshita M. Septins promote dendrite and axon development by negatively regulating microtubule stability via HDAC6-mediated deacetylation. **Nature Communications** 4:2532, 2013.

【照会先】

〒464-8602 名古屋市千種区不老町 名古屋大学大学院理学研究科 木下 専

Tel/Fax 052-789-3653 kinoshita.makoto@c.mbox.nagoya-u.ac.jp

<https://sites.google.com/site/kinoshitalabnagoya/>

<http://www.bio.nagoya-u.ac.jp/laboratory/cr.html>